UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921 — N° 7.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Rapports du Diabète et de l'Acromégalie

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le Jeudi 14 Avril 1921

PAR

René BOMPART

Décoré de la Croix de Guerre

Né à Sèverac-le-Château (Aveyron), le 22 Mai 1894

MEMBRES DU JURY :

MM.	ARDIN-DELTEIL, Professeur de Clinique Médicale.....	*Président.*
	POUJOL, Professeur d'Anatomie pathologique.....	*Juges.*
	RAYNAUD, Agrégé (Médecine).....	
	GIRAUD, Agrégé (Physiologie).....	

ALGER — IMP. CRESCENZO, 5, RUES LULLI ET BERLIOZ

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921 — N° 7.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Rapports du Diabète et de l'Acromégalie

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le Jeudi 14 Avril 1921

PAR

René BOMPART

Décoré de la Croix de Guerre

Né à Sèverac-le-Château (Aveyron), le 22 Mai 1894

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEMBRES DU JURY :

MM. ARDIN-DELTEIL, Professeur de Clinique Médicale.. .. *Président.*
POUJOL, Professeur d'Anatomie pathologique.....
RAYNAUD, Agrégé (Médecine)..... } *Juges.*
GIRAUD, Agrégé (Physiologie).. ..

ALGER — IMP. CRESCENZO, 5, RUES LULLI ET BERLIOZ

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. CURTILLET (O. ✻, I. ✿).
Assesseur	HÉRAIL (I. ✿).

PROFESSEURS

Anatomie	MM. WEBER (✻, I.✿).
Anatomie pathologique	POUJOL (I.✿).
Chimie biologique et toxicologie	MAILLARD (✻, I.✿, ❀).
Chimie minérale et organique	H. GUILLEMARD.
Clinique médicale	ARDIN-DELTEIL (I.✿).
Clinique chirurgicale	VINCENT (I.✿).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	CURTILLET (O.✻, I.✿).
Clinique obstétricale	ROUVIER (✻, I.✿).
Clinique ophtalmologique	CANGE (✻, I.✿).
Clinique médicale infantile	GILLOT (I.✿).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	N. .
Histoire naturelle médicale et parasitologie	TRABUT (✻, I.✿, O.❁).
Histologie	ARGAUD (✻, I.✿, ❁).
Hygiène	CHASSEVANT (✻, I.✿).
Médecine légale	MICHELEAU (✻, I.✿).
Matière médicale et thérapeutique	HERAIL (I.✿).
Pathologie générale et microbiologie	SOULIE (✻, I.✿).
Pharmacie	MUSSO (I.✿).
Physiologie	TOURNADE (✻, ❀).
Physique médicale	DUFOUR (I.✿).

PROFESSEUR ADJOINT

M. LEBLANC (✻, I.✿, ❀).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. TREILLE (O, ✻).	MM. BATTANDIER (I. ✿).
REY (✻, I. ✿).	MALOSSE, Théod. (I.✿, ❁).

AGRÉGÉS

Chirurgie	MM. COSTANTINI (✻, ❀).
	LOMBARD (❀).
Médecine	RAYNAUD (❀).
	AUBRY (✻, ❀).
Physiologie	GIRAUD (✻, ❀).
Histoire naturelle médicale et parasitologie	SENEVET (❀).

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉS

Accouchements	MM. FUSTER (✻, ❀, I.✿).
Chimie	H. MALOSSE (✻, I.✿).
Anatomie	FERRARI (A.✿, ❀).
Pharmacie et matière médicale	X. ...

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage d'un très grand amour filial. Puisse mon avenir les dédommager de toute leur angoisse et de toutes leurs peines passées.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

Les Docteurs Teyssier, Massoutier, S. et A. Besset.

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES

Vidal, Bourjade, Monsservin.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine de Toulouse.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine d'Alger.

A MON PRÉSIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur ARDIN-DELTEIL.

Professeur de Clinique Médicale.

A MES JUGES

Je dédie cette thèse.

Avant-Propos

Il nous reste un devoir très agréable à remplir au moment de terminer nos études, c'est celui de remercier nos parents et nos maîtres de la Faculté de Médecine de Toulouse et d'Alger.

Que tous nos maîtres veuillent bien trouver ici l'expression de notre vive et respectueuse gratitude pour leurs conseils et leurs enseignements.

Mais nous tenons surtout à remercier Monsieur le Professeur de Clinique Médicale ARDIN-DELTEIL, qui nous inspirant le sujet de notre thèse a bien voulu nous aider de son grand sens clinique. Nous n'oublierons jamais la très grande bienveillance qu'il nous a prodiguée dans des moments pénibles.

Nous garderons longtemps le souvenir de nos premiers Maîtres de la Faculté de Médecine de Toulouse : Messieurs les Professeurs MOSSÉ, RAYMOND, ABELOUS, TOURNADE et MÉRIEL. Que Monsieur le Professeur DALOUS veuille bien croire à notre très grande reconnaissance pour les conseils éclairés qu'il nous donna dans une occasion douloureuse.

Que nos Maîtres de la Faculté d'Alger qui achevèrent notre éducation médicale veuillent bien croire à notre gratitude. Que Monsieur le Docteur POUGET soit assuré de notre reconnaissance pour la sympathie qu'il nous manifesta.

Le souvenir et l'admiration de nos camarades de la grande guerre resteront toujours gravé dans notre esprit.

Nous remercions le Docteur SCHWEBEL qui nous aida dans les recherches de laboratoire.

GÉNÉRALITÉS — ANATOMIE et PHYSIOLOGIE HYPOPHYSAIRE - GIGANTISME et ACROMÉGALIE

Nous avons eu l'occasion de voir dans le service de la Clinique Médicale d'Alger, un géant acromégale présentant de la glycosurie. Nous devons à l'obligeance de Monsieur le Professeur Ardin-Delteil d'avoir pu étudier les relations de l'acromégalie avec le diabète.

L'acromégalie est due à une lésion de la glande pituitaire, aussi dans un premier chapître nous rappelons l'anatomie et la physiologie de l'hypophyse en même temps que la parenté du gigantisme et de l'acromégalie.

Dans un deuxième chapître, nous étudions l'acromégalie en elle-même.

Dans un troisième chapître, les rapports du diabète sucré et de l'acromégalie, et nous rappelons les notions de diabète dû à des lésions pluriglandulaires. Nous apportons une observation de dysfonctionnement de la pituitaire, où des injections d'hypophyse ont abaissé la glycosurie, en même temps qu'elles ont amené une retention hydrique assez marquée.

CHAPITRE PREMIER

Anatomie. -- Le corps pituitaire ou hypophyse est une glande à sécrétion interne de la grosseur d'une noisette sans sa coquille pesant un demi-gramme. Située dans la selle turcique, elle est reliée au troisième ventricule par un pédicule creux. Ce pédicule formé de fibres nerveuses est relié à la portion nerveuse de la glande.

Cette glande est formée de deux parties séparées par une partie intermédiaire. La partie antérieure ou glandulaire est formée de cellules épithéliales, entre lesquelles se trouvent des capillaires sanguins excessivement nombreux. Cette partie est très richement vascularisée par des artères partant du cercle de Wilis convergeant vers le pédoncule. Au point de vue histologique, on distingue les cellules epithéliales claires non colorables (cellules chromophobes et les cellules granuleuses appelées cellules chromophiles), ces dernières se subdivisant en cellules oxyphiles et basophiles, c'est-à-dire se colorant par des couleurs acides ou basiques. On peut voir quelques fois, comme dans l'insuffisance thyroïdienne par exemple, l'accumulation des produits de sécrétion sous forme de vésicules colloïdes.

La partie intermédiaire est formée de cellules épihéliales moins granuleuses que dans la partie anté-

rieure. Elle se confond insensiblement avec la partie postérieure. Elle contient également des corps globulaires hyalins.

La partie nerveuse (corps infundibulaire) formée de fibres névrogliques, venant de cellules névrogliques situées dans la partie nerveuse proprement dite, ou des cellules de l'infundibulum. Elle contient en outre, des substances hyalines et granuleuses, qui sont des produits de sécrétion.

Physiologie. — La sécrétion de la partie antérieure passe par les capillaires sanguins ; celle de la partie postérieure et intermédiaire (substances hyalines et granuleuses) passe par la tige pituitaire, et de là dans le troisième ventricule (Cushing et Gœtsch — Maranon et Pintos.)- Nous avons employé quelquefois le terme d'Autacoïde proposé par Schœffer. « C'est une substance organique spécifique formée par les cellules d'un organe, et déversée par lui dans le sang circulant, pour produire sur d'autres organes des effets analogues à ceux déterminés par des médicaments.» Ce terme serait plus précis que le mot d'Hormone proposé par Starling. «C'est toute substance produite normalement dans les cellules de n'importe quelle partie du corps et agissant pour le bien de l'organisme tout entier : sécrétine, adrénaline, gaz carbonique, eau, urée, glucose etc...»

GIGANTISME et ACROMÉGALIE

La thèse généralement admise est la théorie uniciste défendue par Brissaud, Medge et Hutchinson. Acromégalie et gigantisme ne font qu'un, puisque chez tous les deux on trouve une même lésion hypophysaire. « L'acromégalie serait le gigantisme de l'adulte ».

CHAPITRE II

Acromégalie

L'acromégalie est une « hypertrophie singulière non congenitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique ». Telle est la définition donnée par Pierre Marie, qui isola cette entité morbide dans la Revue de Médecine d'Avril 1886, d'où le nom de maladie de Marie proposé par Verstrœten. Dans la suite, de nombreux mémoires furent publiés, surtout par des étrangers : Wirchow, Erb, Minkowski, Schultze, Freund ; en France, P. Marie en 1889 et son élève Souza Leite complétèrent la description première.

Mais l'aspect de l'acromégale est si étrange, qu'on peut retrouver des descriptions d'acromégalie antérieures à celles de P. Marie, telle celles de Sancerotte en 1772 et d'Henriot en 1882.

Description anatomique

Nous étudierons 1° l'aspect extérieur et 2° l'état des divers appareils.

1° Aspect extérieur

Il s'agit toujours d'un adulte, homme ou femme dont les mains surprennent par leurs dimensions énormes ; c'est la « main en battoir ». P. Marie a décrit en outre le type de la main en long. — Les pieds sont, eux aussi, larges et épais. — L'extrémité céphalique participe aussi à cette hypertrophie, surtout du côté de la face: le maxillaire inférieur devient énorme, si bien que la figure est allongée, de forme ovalaire dans le sens vertical. On note en outre, une cyphose cervico-dorsale, et une projection en avant du thorax. Nous avons ainsi le type du polichinelle ; double bosse, volume exagéré des pieds et des mains, saillie très prononcée du nez et du menton.

Reprenons en particulier chacun de ces symptômes :

1° Les doigts des mains et des pieds sont des doigts en saucisson. Cette hypertrophie porte à la fois sur les os et sur les parties molles. — Les éminences thénar et hypothénar sont très développées. Mais cette augmentation de volume s'arrête à la main, le reste du membre supérieur est sensiblement normal.

2° Pour les pieds nous pouvons faire les mêmes remarques.

3° Si maintenant nous passons à l'étude de l'extré-

mité céphalique, nous remarquons en dehors du développement de l'ensemble de la tête, des modifications surtout faciales : allongement dans le sens mento-lambdoïdien, saillie plus prononcée du front et des apophyses orbitaires (dû non à des exostoses mais au développement exagéré du sinus frontal). L'accroissement porte aussi sur le nez où toutes les dimensions sont exagérées.

Les pommettes sont ordinairement assez saillantes, par suite du développement des sinus maxillaires. Mais l'aspect du menton est plus caractéristique : on note un prognathisme, dû au développement non seulement du menton, mais du maxilliaire inférieur tout entier ; d'où il s'en suit que les deux machoires ne se correspondent plus.

4° Modifications du rachis et du thorax. On note une cyphose de la région dorso-cervicale (dos rond) compensée par la lordose quelquefois. Le thorax est aplati et saillant dans sa partie supérieure. C'est cette cyphose et cette saillie antérieure du thorax, qui donnent à l'acromégale l'aspect de polichinelle.

Souza-Leite a noté un certain nombre de caractères secondaires : cou gros et court sans hypertrophie thyroïdienne, larynx augmenté de volume.

2° Fonctions et Appareils

1° *Appareil digestif.* — Les phénomènes signalés par les différents auteurs sont assez peu marqués : exagération de la faim et de la soif. Le plus intéressant est l'augmentation de volume de la langue. Cette hypertrophie est telle, que l'acromégale a de la difficulté à parler.

2° *Appareils génitaux urinaires.* — Chez l'homme la verge présente quelquefois, mais non toujours, des dimensions supérieures à la normale. Assez souvent il existe une diminution plus ou moins marquée du désir sexuel, et de la puissance génitale. — Chez la femme, les troubles fonctionnels ont une grande importance : la suppression des règles est un symptôme de premier ordre. A la suite de cet arrêt, on voit apparaître les autres symptômes acromégaliques.

Du côté urinaire on note une polyurie et un diabète sur lesquels nous reviendrons plus loin.

3° *Appareil respiratoire.* — On note surtout une hypertrophie du larynx et comme corollaire une voix très forte et quelquefois très grave.

4° *Appareil circulatoire.* — On trouve un gros cœur sans lésions dégénératives.

5° *Système nerveux.* — La motricité est généralement peu troublée, et les réflexes sont diminués ou conservés, rarement accrus. Les céphalées et les douleurs sont si fréquentes, que State a pu décrire une forme douloureuse de l'acromégalie (douleurs rhumatismales ou névralgiques ou même tabétiques). -- Le caractère est souvent très irritable.

6° *Organes des sens.* — La vue est surtout atteinte. On observe toutes les transitions depuis l'amblyopie légère, jusqu'à la cécité complète. Ajoutons les douleurs intraoculaires, le rétrécissement irrégulier du champ visuel, et surtout l'hémianopsie bi-temporale.

7° *Symptômes Radiologiques.*— Béclère a noté : (*a*) L'élargissement de la selle turcique ; (*b*) la dilalation des

sinus frontaux et maxillaires; (*c*) un ressaut lambdoïdien.

Il existe également des formes frustes décrites par Chauffard et Rendu. Le malade de Chauffard présentait une macroglossie évidente « Le malade mord souvent sa langue en mangeant », un prognathisme récent et progressif, une légère cyphose cervico-dorsale, une verge qui s'hypertrophiait, en même temps que les testicules diminuaient de volume, et surtout une céphalée persistante, avec perte progressive de la vision du côté droit - Le malade de Rendu avait des troubles trophiques des extrémités, une céphalée très prononcée, des doigts longs et effilés, une bosse occipitale plus saillante, avec un début d'allongement de maxillaire inférieur.

Etiologie

Nos connaissances sont assez peu précises. On note quelquefois la tuberculose ou la syphylis ; dans d'autres cas, une émotion.

P. Marie met en doute toute question d'hérédité et cependant : 1° la littérature cite quelques cas d'acromégalie familiale : observations de Verstrœten, Ricardo Jorges ; 2° Woods Hutchinson et Aboul Hool ont cru trouver des lésions anatomo-patologiques, datant de l'âge embryonnaire: réduction du cerveau, déformations osseuses sans aucun trouble des facultés intellectuelles.

3° Alezais et Peyron ont montré, dans un Compte-

Rendu de l'Ac. des Sciences de 1910, la participation des noyaux de l'hypophyse à l'élaboration des produits de sécrétion.

4° On connait des cas d'acromégalie très précoces : Wirchow cite une acromégale de 10 ans et Cœnas un cas débutant à 5 ans.

Diagnostic

Nous allons parler ici du diagnostic, nous réservant de traiter après la question de la pathogénie, qui est beaucoup plus longue : 1° Myxœdème. La forme du visage n'est plus allongée, mais en pleine lune ; l'augmentation de volume, qui peut exister quelquefois, n'est pas particulière aux extrémités ; d'autre part, les parties molles sont seules gonflées ; 2° Maladie osseuse de Paget. Ici il y a une augmentation considérable des os longs des membres, des os du tronc et de la tête, en même temps qu'une courbure assez accentuée de ces os.

Pathogénie

1° Angiomatose

Klebs considérait l'acromégalie comme une « angiomatose », c'est à-dire une « prolifération généralisée des germes vasculaires ». Mais ce n'est pas une explication, c'est une simple constatation ; on ne trouve pas ces mo-

difications vasculaires dans l'acromégalie seulement, mais dans tous les cas d'hypertrophie des membres.

2° Inversion génitale

Freund incrimine une «inversion dans l'évolution de la vie génitale ». « Le mode de développement est troublé ; ou bien il demeure en arrière de la norme, ou au contraire il dépasse la norme dans l'espace et dans le temps... Comme exemple du développement en arrière, on trouve l'infantilisme, comme exemple de développement exagéré, le gigantisme, l'acromégalie ». En effet, dans tous les cas d'acromégalie, les fonctions génitales sont bien éteintes. En faveur de cette théorie, Marcel Bicand et Jean Salomon ont cité dans le Bulletin de la Soc. clinique de Méd. mentale de 1912, un infantilisme avec gigantisms des extrémités chez un cryptorchide. Mais Hataï (Rev. neur. 1914-1915) a constaté chez le rat blanc, que la castration testiculaire amène une augmentation de volume de l'hypophyse. (L'ovariotomie amène l'obésité). Par conséquent les organes génitaux ne pourraient provoquer l'acromégalie, que par l'intermédiaire de l'hypophyse.

3° Glande pituitaire

Vient maintenant l'opinion classique de P. Marie. Il s'agirait « d'une *dystrophie* systématique, dont la place en nosologie serait assez symétrique de celle du myxœdème, et qui affecterait, avec un organe encore inconnu de la fonction trophique (corps pituitaire ?), des relations analogues à celles qui lient le myxœdème et la

cachexie strumiprive à certaines lésions ou à l'ablation du corps thyroïde ». Mais il faut distinguer deux cas dans le rôle joué par l'hypophyse :

1° Opinion de Dallemagne (Archives de Med. expérimentale 1890). « Nous nous serions pas éloignés de ne voir dans l'hypophyse qu'un *processus secondaire* d'origine irritative. « Mais quelle serait la cause première ? » « Nous pensons aussi que c'est dans un désordre des centres, qui président à l'équilibre nutritif, d'où dépend l'équilibre de nos formes, qu'il faut chercher le point de départ des hypertrophies acromégaliques. Dallemagne base son opinion sur trois observations avec autopsies. Il est assez curieux de voir cette sclérose artérielle engendrer des altérations souvent nettement systématisées, d'où cette conclusion . « Il suffirait de reporter aux centres de l'équilibre nutritif échelonnés dans la mœlle, de créer une sorte de métamérisme nutritif, faisant pour ainsi dire le pendant des métamères de la sensibilité », « la pituitaire étant le cul de sac supérieur du canal médullaire ». Mais quelle est la cause première de la rupture de l'équilibre, et pourquoi cette localisation aux extrémités ?

L'acromégalie, est elle due à un Hypopituitarisme ou à un Hyperpituitarisme ?

L'opinion première de P. Marie était donc en faveur d'un syndrome d'insuffisance ; néanmoins cet auteur ne s'est beaucoup jamais attaché à cette hypothèse ». « P. Marie semble avoir plus récemment modifié son opinion, dit Schœffer, il penche en somme à penser qu'il y a perversion, et non pas suppression de la sécrétion.»

4° Hyperpituitarisme

On tend à admettre actuellement, que l'acromégalie est due à une hypersécrétion.

a) **Preuves histologiques.**

1° Le professeur Alezais prétend que les sarcomes, les angio-sarcomes et gliomes constitueraient des raretés par rapport aux *néoformations épithéliales.* La lésion rencontrée le plus habituellement est une tumeur limitée d'apparence glandulaire normale, et de forme alvéolaire. Ces cellules *épithéliales* sont « des cellules spécialisées de type analogue à celles de l'hypophyse normale, résultant de la prolifération des éléments adultes». L'acromégalie est donc bien dûe à une hypersécrétion,

Mais il faut bien admettre les cas de tumeurs malignes coïncidant avec l'acromégalie. Ces observations là ne sont pas forcément en faveur de la théorie de l'hypopituitarisme. On peut l'expliquer par la persistance du tissu glandulaire. En effet, Witte dans Archiv für Psychiatrie a constaté un cas d'acromégalie avec amaurose progressive, et troubles mentaux. La tumeur était un adénome en voie de dégénérescence maligne, formé surtout de cellules pâles chromophobes avec vacuoles et noyaux souvent volumineux, marque de régression.- On peut l'expliquer, aussi, par la conception de Tamburini et Massolongo. Il faudrait distinguer dans l'intervention de l'Hypophyse deux phases distinctes : dans la première il y a hyperfonction de la glande et hypertrophie; dans la seconde il y aurait hypofonctionnement avec transformation adénomateuse comme dans le cas de Claus et Vanderstricht, ou sarcomateuse comme dans

une observation de Dallemagne, ou Kystique, et alors s'ensuivraient la cachexie et la mort.

2° Tumeurs malignes de l'hypophyse sans acromégalie. Thoinot et Delamare citent un cas de cancer du sein avec métastase hypophysaire sans modification du squelette, Shussler (un cancer métastatique), Frœhlich (un lipome) Vadel (un kyste à échinocoque) Guinard (un gomme syphilitique), Weigert, Barbasse, Sokoloff, Lucien Parisot (un Tuberculome) Stewart, in. revue de neur. 1910, (un Sarcomes), Rossy (un éphithéliome). Il semble donc bien que l'acromégalie est dûe a un hyperfonctionnement, puisque une lésion destructive de la pituitaire ne donne pas d'acromegalie.

3° Parisot fait remarquer que même dans les cas de lésions destructives de l'hypophyse, on ne peut en déduire l'absence de produits de sécrétion. Il existe en effet, des *glandules accessoires hypophysaires* situées dans la voute du pharynx. et dans l'épaisseur du sphenoïde, au voisinage de la selle turcique.

b) **Preuves expérimentales.**

L'acromégalie est bien dûe à l'hyperfonctionnement. L'ablation partielle de l'hypophyse semble avoir donné des résultats très probants entre les mains de Cushing et Biedlt. Ces auteurs ont montré des troubles consécutifs du développement, sous forme de « diminution générale de la taille, de lenteur du processus d'ossification, de retard dans le développement des organes sexuels, qui gardent longtemps leur état infantile ». Ils constataient en outre, des troubles dans le métabolisme des hydrates de carbone, dont nous parlerons plus loin.

Par l'ingestion de glande, personne n'a pu produire l'acromégalie.

c) **Preuves cliniques.**

1° Exnner, Hochneg, ont fait des extirpations partielles d'hypophyse. Ces opérations ont été suivies d'amélioration de l'état général, et d'une légère régression des hypertrophies osseuses.

2° Mais la preuve la plus décisive, n'est-elle pas apportée par Renon et Delille à la Soc. Med. des Hôp. de Paris de 1903 ? Une acromégalie a été aggravée par le traitement hypophysaire, tandis que l'opothérapie thyro-ovarienne l'améliora. A la même société a été rapporté également une observation d'Angèle D..., où les symptômes de tumeur furent aggravés par la médication hypophysaire.

d) **Infantilisme.**

S'il est vrai, que l'acromégalie et le gigantisme son dûs à un hyperfonctionnement, on doit trouver dans l'infantilisme un hypofonctionnement. « Le tableau de l'infantilisme n'est autre chose que celui de l'enfance retrouvé après la puberté. C'est un arrêt de développement de tout l'organisme datant de l'enfance, caractérisé par la persistance, chez un sujet ayant atteint ou dépassé l'âge de la puberté, des caractères morphologiques propres à l'enfance : petite taille, formes et proportions enfantines du tronc, de la tête et des membres, faiblesse du système musculaire, persistance des cartilages épiphysaires, arrêt de développement des caractères sexuels secondaires ». Cette définition a son importance puisqu'elle

montre qu'il n'existe pas de géants ou d'acromégales infantiles.

L'infantilisme est bien dû à un hypofonctionnement de la pituitaire. St. Chauvet cite à l'appui de son opinion : 1° les preuves histologiques ; 2° les preuves expérimentales.

1° *Preuves histologiques.* — L'observation I de Souques et St. Chauvet est typique à ce point de vue. Ces auteurs citent le cas de Lescoublet, qui, à 8 ans, est atteint de symptômes de tumeurs hypophysaires : maux de tête, vomissements, perte de la vision de l'œil droit, bourdonnements d'oreilles, et, « de l'âge de 8 à 18 ans, Lescoublet n'a ni grossi, ni grandi ». A ce moment « régression des phénomènes *néoplasiques* et reprise parallèle de la croissance ». Puis recrudescence des signes de tumeurs, et de nouveau arrêt de développement. A l'autopsie on trouve « un *kyste* du lobe antérieur », — Dans le cas de Benda (observation 12) on trouve chez un nain de 38 ans un *tératome* gros comme une noisette qui comprimait la glande pituitaire. Dans le cas de Hunter, il s'agit d'uue hypophyse *tuberculeuse*. Cushing rapporte un cas de *tératome* hypophysaire chez une personne de 16 ans, paraissant avoir à peine 12 ans. — Vigouroux et Delmas trouvent, chez un infantile, l'hypophyse « enchatonnée » dans une tumeur développée dans son *pédicule* (Paulesio, Cushing et Edinger ont montré que la sécrétion hypophysaire diffuse par la portion intermédiaire de la tige pituitaire). — Zutak-Kon trouva un *tératome* calcifié de l'infundibulum, qui écrasait l'hypophyse. (Le cas de Uhtoff avec adénome de la pituitaire semble être d'origine thyroïdienne). Voilà huit observations d'infantiles, bien dus à de l'hypopituitarisme causé par une tumeur maligne ou un obstacle à la sécrétion.

2° *Preuves expérimentales.* — Nous l'avons déjà vu à propos de l'acromégalie, l'extirpation partielle de l'hypophyse amène chez l'animal jeune un arrêt de croissance. Caselli, Jemelli, Fichera, Aschnner, Cushing, Bull, Benedickt et Hosseman, surtout Ascoli et Legnatti l'ont montré. Les expériences de Cushing sont bien démonstratives : un chien à qui il donne des extraits hypophysaires totaux, et un autre qui sert de témoin dépassent par les dimensions de leurs corps et de leurs mémbres un autre chien, a qui il enleva toute l'hypophyse, sauf un fragment de la partie antérieure.

Masay, Parhon et Goldstein, Parisot expérimentèrent avec des sérums hypophysotoxiques, mais ils ne purent en retirer aucune conclusion.

St. Chauvet a essayé de détruire l'hypophyse par les rayons de Roëntgen, comme l'ont fait d'autres expérimentateurs pour la plupart des glandes endocrines. Il est arrivé ainsi à déterminer l'arrêt de développement chez un chat. Après cinq heures discontinues d'irraviation, alors que le chat témoin pèse deux kilogs et est plus grand, le chat irradié ne pèse que un kilog 100 gr. et est plus petit.

Il semble donc que les examens anatomo-pathologiques, les expériences (hypophysectomies, sérums, hypophyzotoxiques, et rayons de Roëntgen) prouvent, qu'à une destruction de la glande, correspond un syndrome infantile ; et par suite, à des syndromes contraires (gigantisme et acromégalie) doit correspondre une lésion contraire (hyperpituitarisme).

Pathogénie pluriglandulaire

Pour certains auteurs : Caussave et Laubry, Parisot, Cagnetto, l'existence d'une tumeur du corps pituitaire n'est pas suffisante pour entraîner les symptômes de l'acromégalie.

Notre maître, M. le professeur Mossé de Toulouse a observé, il y a bien longtemps, (Soc. de Biologie 1895) deux cas de synergie glandulaire. « Il est donc probable qu'il faut distinguer dans le processus de l'acromégalie : 1° une trophonévrose ; 2° des accidents d'intoxication par troubles ou suppression des sécrétions internes des glandes pituitaire et thyroïde ». Il cite deux observations. Dans la seconde observation, Duss.... 59 ans, taille 1 m. 83, a des déformations squelettiques typiques de l'acromégalie, sans troubles fonctionnels locaux ou généraux, la médication thyroïdienne est restée sans effet. Dans la première observation, celle de Peyrr.... on trouve l'acromégalie, et en outre une symptomatologie très grave : céphalalgie très prononcée, fatigue, vertiges, éblouissements. Au bout d'un certain temps, la torpeur s'empare du malade, déjà confiné au lit par l'asthénie généralisée, il gâte, la fin semble proche. Pendant quatre jours, après ingestion quotidienne de deux à quatre grammes de *thyroïde* de mouton crue et fraichement recueillie « une amélioration inespérée ne tarde pas à se produire, d'abord annoncée par le relèvement du pouls et de l'état général. Progressivement Peyrr... ne gâte plus, se soutient sur ses jambes, s'habille seul, répond nettement aux questions qu'on lui pose, recouvre la mémoire, reste levé toute la journée » et peut faire quelques pas. Menaces d'accidents de thyroïdisme, suppression momentanée de

la médication ; reprise de thyroïde, mais jamais plus amélioration aussi nette qu'au début. Mort. A l'autopsie, tumeur sarcomateuse de l'hypophyse, dégénérescence colloïde et kystique en plusieurs points du corps thyroïde, et thymus très developpé. M. le professeur Mossé explique ainsi ces deux observations : « Dans la première, le processus dystrophique porte essentiellement sur le squelette... Il s'agit là d'une déviation de la fonction trophogénique du système nerveux, et non d'une vraie maladie. L'ingestion thyroïdienne reste sans grand effet ». Chez le premier malade, il y a « association des phénomènes d'auto-intoxication aux troubles trophiques primitifs... La médication thyroïdienne, en rendant à l'organisme quelques substances protectrices, qui lui faisaient défaut, a supprimé en partie les phénomènes d'intoxication ». Le volumineux thymus serait « le résultat d'un moyen de défense de l'organisme, suppléant par son développement à la suppression fonctionnelle des deux autres ».

Livon et Peyron dans le Bulletin de l'Académie de Méd. de 1912, ont étudié les résultats de l'hypophysectomie subtotale avec survie prolongée et concluent « que les troubles fonctionnels résultent moins de propriétés toxiques ou cytologiques générales du sérum sanguin, que des conditions nouvelles faites à chaque glande, et de son surmenage fonctionnel ».

La conception de M. le Professeur Mossé n'est plus peut être tout à fait l'opinion d'aujourd'hui pour ce qui est de la thyroïde. « L'hypothèse que l'on a soutenue à un moment, que la fonction du corps thyroïde consiste purement à détruire les substances toxiques circulant dans le sang, n'est plus admissible » dit Schœffer. Mais

il n'en est pas de même pour le thymus, qui joue un rôle dans le développement de l'organisme. C'est l'opinion de Basch, Klose et Vogt. Matte obtint à la suite de la thymectomie, le ramollissement des os, avec faiblesse musculaire, des tremblements, une diminution de l'intelligence. Mais « l'hypophyse, dit Delille, réagit aux infections et intoxications ; aux intoxications aigues correspond une hyperplasie légère, qui est rapidement remplacée par un épuisement progressif ; et aux intoxications chroniques répond un hyperfonctionnement bien marqué, qui ne fera place que très tardivement à l'hypofonctionnement ». C'est une opinion probable basée sur les expériences de Guerini, Genelli, Tahon, Pironne et A. Delille.

Quelle que soit la façon dont les glandes réagissent l'une sur l'autre, toujours est-il qu'il y a corrélation entre elles.

1° *Hypophyse, thyroïde* et *thymus.* — Ce type répond aux deux observations de M. le Professeur Mossé.

2° *Hypophyse* et *insuffisance thyro-génitale.* — *a*) Abrami, Kindberg et Cottoni (Rev. Méd. 1911) rapportent une observation d'un infantile de 15 ans 1/2 sans soudure épiphysaire, sans développement du système pileux et des organes génitaux.

Il s'agirait d'une insuffisance thyroïdienne douteuse puisque le traitement thyroïdien ne donne rien, et qu'à l'autopsie la thyroïde est intacte. C'est peut-être un infantile d'origine pituitaire : céphalée et nausées, chez un albuminurique il est vrai. A l'autopsie sclérose des ovaires, hypertrophie du thymus.

b) Infantilisme réversif de l'adulte (type Gandy). — a) Brissaud et Bauer ont publié dans la Gaz. des hôp. 1907) une observation d'infantile avec une thyroïde atrophiée, une salpingo-ovarite gauche, un ovaire droi: sclérosé et un utérus de dimension infantile. — b) Gandy (Soc. Méd. hôp. 1906) rapporte quatre observations d'infantilisme chez des adultes de 30 ans, atteints de syphilis, et ayant comme symptômes un anéantissement fonctionnel et une régression des caractères sexuels principaux et secondaires. On note chez eux la polydypsie et la polyurie. Il n'y aurait pas de modifications squelettiques par suite de l'âge. - Observation I : il s'agit d'un infantile avec myxœdème : bouffissure du visage avec sensation de froid et apathie, polyurie et polydipsie, abolition des fonctions génésiques (atrophies testiculaires) et paralysie de l'œil droit.

L'administration de plaques de thyroïdine améliore les forces du malade et l'état de ses yeux. - Obs. II. C'est encore un infantile avec myxœdème coïncidant avec des poussées d'érysipèle et la syphilis. Quatre ans plus tard chûte des poils, infiltration adipeuse légère et polyurie de 7 litres durant 6 semaines.

- Obs. III. empruntée à Rumpell Chez un infantile myxœdémateux, on constate une atrophie testiculaire avec *mains et pieds volumineux*, et une polyurie de 6 à 7 litres.

Obs. IV (Dalché). — Il s'agit d'un myxœdémateux infantile syphilitique, ayant une atrophie génitale et une polyurie de 5 litres. « Le traitement opothérapique confirme ces relations de la thyroïde et du testicule ; il n'est pas douteux, qu'il puisse y avoir un retentissement réciproque de la dysthyroïdie et de la dysorchidie l'une sur

l'autre. On peut même aller plus loin, et admettre que d'autres glandes à sécrétion interne telle que la pituitaire entrent en ligne de compte dans la genèse des troubles trophiques ».

DELLILE rapporte des observations d'insuffisance thyro-ovarienne chez un acromégale. - Dans l'Obs. I il y eut amélioration par l'opothérapie thyro-ovarienne : l'appétit devint meilleur, les selles ne furent plus diarrhéiques, il y eût diminution des douleurs, un meilleur sommeil, une asthénie moins grande ; les migraines et la céphalée diminuèrent presque complètement. — Obs. II Insuffisance thyro-ovarienne chez un géant, présentant des signes de tumeur hypophysaire. « Les glandes génitales ont une fonction régulatrice dans la croissance ; il faut attribuer l'hypertrophie à l'hypophyse, et la disproportion du corps à l'insuffisance génitale. C'est dans cette observation, qu'il y eut aggravation des symptômes intra-craniens par la médication thyro-ovarienne. — Obs. III, Giganto-acromégale avec insuffisance thyro-testiculaire. Obésité et polyurie. « Les glandes génitales nettement insuffisantes dans la puberté n'ont pu modérer le développement nécessaire à l'harmonie du corps ».

— *Hypophyse, thyroïde et surrénale.* — a) Gilbert, Ballet et Lacquel-Lavastine, rapportent une observation d'acromégale avec hypertrophie du corps pituitaire, de la thyroïde et de la surrénale. « En conséquence d'une insuffisance thyroïdienne ou surrénale, les autres glandes plus actives peuvent s'hypertrophier, et cette hypertrophie devenue pathologique s'extériorise par un symptôme acromégalique. (Renon et Delille ont traité trois Bassedowiens par la pituitaire et ont obtenu une légère amélioration).

— *Gigantisme et surrénale.* — Orrhan signale l'existence absolument certaine d'un gigantisme surrénale, en rapport avec le développement de tumeurs malignes (cortico-surrénalomes) dans l'enfance et dans l'adolescence. (Prof. Alezais). On peut donc admettre comme certain qu'un état d'hyper ou de para surrénalisme associé ou non à d'autres troubles endocriniens, peut entraîner des phénomènes de gigantisme. A ce point de vue les surrénales et l'hypophyse paraissent voisines et sont susceptibles d'association ou d'antagonisme.

Conclusion. — (Delille) « La théorie anti-toxique et la théorie de la synergie sont beaucoup moins antagonistes qu'on ne pourrait le supposer. Nous croyons qu'il faut non choisir, mais adopter toutes les deux... Chez les animaux qui ont subi l'ablation de la thyroïde, des surrénales ou des glandes génitales, la pituitaire s'hypertrophie par réaction toxique et par rupture de l'équilibre inter-glandulaire. Il est impossible de délimiter la part exacte de chacun de ces facteurs... Les glandes génitales paraissent avoir un rôle modérateur, le corps thyroïde a peut être une fonction semblable ; nous croyons avec M. F. Masay, que l'hypophyse ne peut pas suppléer la thyroïde et réciproquement ».

CHAPITRE III

Glycosurie acromégalique

Nous venons de voir, que la partie antérieure de la glande a sous sa dépendance l'accroissement. Mais restent la partie postérieure et la partie intermédiaire de la glande. Cette partie postérieure, séparée du lobe antérieur ou glandulaire par la « pars intermedia », est formée presque entièrement de fibres névrogliques, avec des cellules névrogliques disséminées entre elles. Mais alors, d'où peut venir l'activité physiologique de cette partie ? Elle dépend de substances hyalines et granuleuses situées entre les fibres névrogliques, substances qu'on observe sous formes de cellules tuméfiées ou de masses amorphes. — Thaon offre une autre explication : pour lui « la substance sécrétée par le lobe antérieur s'accumule en partie dans la région du hile au point de jonction des deux lobes ; et lors de la séparation pour la préparation des extraits, le lobe postérieur entraînerait avec lui, le plus souvent ces vésicules et le produit de

l'activité glandulaire qui y est contenue ». — Pour Silvestrini « l'action cardio-vasculaire du lobe postérieur appartiendrait au feuillet paranerveux, feuillet qui accompagne ce lobe lors de la section de l'isthme. »

— Nous allons tâcher de montrer que cette partie postérieure a surtout une action dans la nutrition (métabolisme des hydrates de carbone).

HISTORIQUE

Rosenthal en 1870 et Bernhardt en 1881 auraient observé dans certains cas de tumeurs hypophysaires le diabète, mais ils n'avaient établi aucun lien entre ces deux phénomènes et ils admettaient la coexistence d'une lésion du 4e ventricule. Mais en 1884 Loeb notait la coïncidence fréquente de la glycosurie et de lésions de la pituitaire. Pécharde en 1890 publiait l'observation d'une acromégalique, dont l'urine contenait 71 grammes de sucre par litre, et chez laquelle Lepine trouvait à l'autopsie faite l'année suivante une grosse tumeur de la pituitaire.

SYMPTOMATOLOGIE

1° *Diabète au cours des syndromes hypophysaires (avec acromégalie).*

Tous les auteurs ont noté une très grande fréquence du diabète au cours de l'acromégalie et du gigantisme, mais la proportion est différente selon chacun : P. Marie a trouvé 50 diabétiques pour 100 acromégaliques, Hinsdale 14 pour 130, Hanseman 12 pour 97, Berchardt 35 pour 100. Mais la plupart des auteurs pensent qu'on trouve le diabète dans la proportion indiquée par P. Marie.

Chez l'enfant, d'après Barbonneux, il faut faire des restrictions. Gaillard a réuni un certain nombre d'observations d'acromégalie chez l'enfant, mais sans sucre ; cependant Schlessinger cite une observation où un diabète de l'enfance complètement guéri réaparut secondairement avec les symptômes d'acromégalie.

A quelle époque apparaît ce diabète ? Dans certaines observations, le sucre a apparu à un premier stade, puis a disparu à la période terminale. Dans d'autres cas (Strumpell, Salvey) le sucre apparaît par intermittence. D'autres fois la glycosurie a toujours persisté, mais en diminuant. Donc jamais le sucre n'apparaît comme complication terminale.

Les glycosuries sont très considérables : le malade d'Achard et Loëper urinait 380 grammes de sucre, celui de Lancereau de 180 à 200 grammes par litre (6 à 8 litres). Celui de Servaschin et Faveroski urinait de 3 à 8 litres avec 30 grammes par litre, celui de Ravaut de 15 à 20 litres donnant de 500 à 1.500 grammes de sucre. D'autre part, ce diabète est très bien toléré, la terminaison par le coma est rare. Il n'y a pas de troubles secondaires du métabolisme pour l'azote, le phosphore et le calcium.

2° *Diabète au cours des tumeurs hypophysaires (sans acromégalie).*

La glycosurie ne paraît pas très fréquente. Frankl-Hoshvard indique une proportion de 2 %, Toupet 1 pour 25, Purnet-Steward ne signale aucun cas.

3° *Tumeurs hypophysaires à prédominance de symptômes diabétiques.* — Ici le diabète fut le seul signe d'une tumeur confirmée plus tard. Les observations sont encore plus rares. Rosenthal cite un homme de 34 ans, diabétique grave et sans acromégalie où, on trouve un sarcome du corps pituitaire, Messadaglia signala trois cas, Ancerville et Malet un cas.

Pathogénie

Quelle est la cause de la glycosurie dans l'acromégalie ?

1° Elle serait dûe à une lésion concomitante du *pancréas*. C'est la théorie de Dallemagne, Hanseman, Pineless. Mais elle semble insoutenable :il y a des acromégaliques sans lésions pancréatiques ou bien dans d'autres cas la lésion est trop légère ; enfin pour que le diagnostic de diabète acromégalique puisse être porté, il faudrait constater également des troubles dans la digestion pancréatique.

2° Pour Gilbert et Lereboulet, pour Klieppel et Vigouronx, la glycosurie serait d'origine *hépatique*. Bouchard, Taylor, Gilbert et Fournier, (Soc. Bio. 1895). Gilbert et Lereboulet (Gaz. heb. 1902), Chatain et Cade ont rapporté des observations, où l'on trouve des doigts hippocratiques, qui seraient le premier stade de déformations acromégaliques, et qui coïncident avec des cirrhoses biliaires. Non seulement l'acromégalie serait dûe à cette insuffisance du foie, mais Klippel et Vigouroux (in Presse, méd. 1903), disent : « On sait le rôle du foie dans la glycogénèse et les relations établies par Roger entre la glycosurie et le degrè d'altération de la cellule hépatique ».

3° Glycosurie dûe à une lésion des *organes génitaux*. Nous avons noté chez les géants et la plupart des acromégales, de l'impuissance génitale, ou du moins une grande frigidité. — Spillmann, Jeandelize et Parisot (C.R. Soc. de Bio. 1910) rapportent une observation d'un infantile d'origine testiculaire, ayant eu à 17 ans un diabète avec amaigrissement considérable, émission de 10

litres d'urines avec 300 à 400 gr. de sucre par jour. L'opothérapie hépathique, pancréatique thyroïdienne et hypophysaire ne modifièrent en rien la glycosurie; et à l'autopsie on trouva de la sclérose du testicule, les autres glandes étant à peu près intactes Il semble donc que l'on puisse bien rattacher cette glycosurie à la lésion testiculaire. (Pour les organes génitaux de la femme, Hirschfeld n'a pu préciser aucune relation bien nette). D'autre part, après la castration, il y a une tendance marquée à la formation exagérée des graisses, bien que la limited'assimilation pour les sucres soit abaissée, et qu'il soit plus facile d'obtenir la glycosurie alimentaire.

Mais contre cette théorie, il faut remarquer que la castration amène l'hypertrophie du corps pituitaire.

4° Théorie *hypophysaire*. Ce rôle joué par l'hypophyse dans la glycosurie, appartient-il à la partie intermédiaire ou au lobe postérieure ?

— A) La « pars intermedia » aurait une influence sur le métabolisme des Hydrates de carbone. Il serait possible d'abaisser considérablement, et d'amener à la normale la tolérance pour les sucres, des chiens hypophysectomisés en leur faisant des injections sous-cutanées d'extrait du lobe postérieur. « Or, d'après St. Chauvet, il est entendu que les extraits du lobe postérieur empruntent leur activité aux produits de sécrétion de la « pars intermedia », qui ont diffusé dans la texture de ce lobe nerveux ». — Mais Schœffer fait remarquer que dans la partie nerveuse (dans le voisinage du pédoncule et en d'autres endroits) on voit des substances hyalines et granuleuses sous forme de cellules ou de masses amorphes « comme dans la partie intermédiaire », d'où dépendrait l'activité physiologique, puisque : a) les extraits de subs

tance nerveuse et névroglique ordinaire n'ont pas le même effet ; b) de plus, toujours en faveur du rôle principal joué par le lobe postérieur, ces masses amorphes du lobe postérieur peuvent être suivies jusque dans l'infundibulum, « ou bien on peut les voir passant à travers l'épendyme dans la cavité du ventricule » ; et en effet on a pu produire la glycosurie chez le chien par des injections de liquide céphalo-rachidien d'un acromégale. (Rev. Neur. 1916).

Il semble donc bien que la partie postérieure, et non la partie intermédiaire, soient la cause du diabète acromégalique.

— B) Rôle joué par l'hypophyse postérieure. Ce trouble de la sécrétion interne de l'hypophyse n'est pas conçu de la même façon par tous les auteurs :

— a) Pour les uns, il y aurait *insuffisance* de la glande pituitaire. Leur opinion s'appuie sur l'expérience de Caselli. Cet auteur aurait détruit la glande postérieure, et provoqué la glycosurie. Cette expérience unique est contredite par celle de Handelsmanns et Horsley, qui pratiquèrent l'hypophysectomie sur 54 animaux, et ne constatèrent que deux fois, une glycosurie légère. Elle est contredite également par Ascoli et Legnani, qui sur 70 chiens hypophysectomisés, ne virent pas une seule glycosurie.

— b) Pour les autres, il y aurait *hyperactivité* de la glande. En faveur de cette théorie sont deux sortes d'expériences : 1° injections d'extraits hypophysaires ; 2° lésions irritatives ou ablation de l'hypophyse.

1° Borchardt par l'injection d'extraits hypophysaires a produit la glycosurie chez le lapin. Cette expérience a été confirmée par Rossi ; mais Franchini n'a pu réussir

à produire cette glycosurie, Gudowini et Rugierie également n'y sont point parvenus. Et chose curieuse, cette expérience de Borchardt ne réussit que chez le lapin, et ne se réalise qu'exceptionnellement chez le chien.

Chez l'homme Claude et Baudoin ont vu l'injection d'extrait hypophysaire provoquer la glycosurie. Ces auteurs injectaient un lobe postérieur et demi à deux lobes de bœuf chez un arthritique et, remarque importante, ils ne pouvaient provoquer la glycosurie que si le sujet avait pris une alimentation correspondante à 140 à 150 gr. de glucose. Normalement l'injection sous-cutanée ne produit pas de glycosurie. (Cependant Achard et Desbouys l'obtinrent chez un homme sain Gaz. hôp. 1913). Pour ces auteurs l'hypophyse détermine l'insuffisance hépatique, qui permet au glucose de passer à travers le foie sans être fixé à l'état de glycogène. Cette action s'exercerait par l'intermédiaire des splanchniques, puisque la section de ces nerfs empêche la glycosurie de se produire, (Scott et Ott).

2° Harvey, Cushing, Gœtsch et Jacobson ont provoqué la glycosurie en blessant la tige pituitaire. Dans la première phase d'irritation il y a glycosurie, dûe à la résorption de la sécrétion accumulée, et à la blessure opératoire ; dans la seconde phase, il y a exagération de tolérance pour les hydrates de carbone, et à ce moment l'injection d'extrait abaisse la tolérance pour les sucres et reproduit la glycosurie. En faveur de cette théorie, on peut citer également l'expérience, où l'on provoque la glycosurie chez le chien par l'injection du liquide céphalo-rachidien d'un acromégalique (on sait que la sécrétion du lobe postérieur passe par la tige pituitaire et les ventricules).

Mais ces expériences ont été reprises par Camus et Roussy. De 45 chiens sur qui ils ont pratiqué l'hypophysectomie, 4 ont eu seulement de la glycosurie. D'autre part cette glycosurie était légère et ne persistait pas plus de 24 heures. Ces auteurs attribuent une plus grande importance aux lésions de la base du cerveau, qu'aux lésions hypophysaires. Sur leur 4 cas de glycosurie il y avait des lésions importantes de la base du cerveau, et ils n'ont point vu les injections d'hypophyse abaisser la tolérance pour les hydrates de carbone et amener la glycosurie.

— D'autre part Marcel Labbé et Langlois citent en faveur de cette théorie un cas d'acromégalie, dans lequel l'administration d'hypophyse n'aurait amené aucun résultat (Gaz. hôp. 1919). L'opothérapie n'aurait agi ni dans un sens ni dans l'autre. Mis à un régime progressivement réduit en hydrates de carbone, cet acromégale aurait vu sa glycosurie diminuer progressivement, et cesser à la suite du jeûne « sans que la médication hypophysaire l'ait influencée ».

— Cependant, on peut remarquer que 1° Dans la période allant du 8 septembre au 20 septembre après injection de 0. gr. 50 d'extrait total, et même après augmentation de la dose des hydrates de carbone de 155 à 206 gr., le sucre passe de 89 gr à 23 gr. ; 2° Dans la période allant du 18 novembre au 22 novembre, au moment où la dose des hydrates de carbone ingérés est la même, le sucre passe de 8 grammes à 6 grammes après administration de 0 gr. 50 d'extrait ; 3° pour que l'observation fut vraiment concluente en faveur du rôle des hydrates de carbone ou de l'hypophyse, il aurait fallu expérimenter séparément, ou sur les hydrates, ou sur l'hypophyse.

DATES	Taux des hydrates de carbone ingérés	Doses d'extrait hypophysaire	URINES	SUCRE
8 août - 10 août	175 grammes	0 ext.	2.890 grammes	129 grammes
19 » - 8 sept.	155 »	0.50 extr. total	3.390 »	89 »
8 sept. - 20 sept.	206 »	0	3.558 »	50 »
20 » - 3 oct.	206 »	0.05 inj. sc.	3.584 »	23 »
3 oct. - 7 nov.	150 »	0	2.906 »	13 »
7 nov. - 18 »	92 »	0.50	2.409 »	8 »
18 nov. - 22 nov.	92 »	0	3.725 »	6 »
22 » - 25 »	0 »	0	2.833 »	5 »
25 » - 28 »	92 »	0	3.275 »	0 »

3° Hypothèse de Loëb. — Cet auteur pense que la tumeur hypophysaire exerce son action par l'intermédiaire d'un centre glycogénique, comprimé par elle. Ce centre serait situé dans l'encéphale au voisinage de l'hypophyse, peut-être au niveau du tuber cinéreum. Le centre glycogénique découvert par Cl. Bernard sur le plancher du 4e ventricule n'est pas le seul ; Schiff a provoqué de la glycosurie par lésions des couches optiques, des pédoncules cérébraux, du pont de Varole et des pédoncules cérébelleux moyens et inférieurs. — Lépine cite une observation de diabète (Arch. générales de Méd. 1903) consécutive à un ramollissement du corps strié, avec lésions de la capsule interne. — On a noté souvent une glycosurie passagère à la suite d'hémorragies cérébrales. — Erdheim a cité deux observations de diabète, où il existait une tumeur cérébrale sans atteinte de la glande pituitaire : dans l'une il y avait un cholestéatome partant de la face orbitaire du lobe frontal, et allant jusqu'aux tubercules mamillaires ; dans l'autre un adénocarcinome de la base du cerveau.

Contre la théorie de Loëb on peut citer l'observation publiée dans la Revue de Neur. 1915, où est rapporté le cas d'un acromégale, présentant des accidents diabétiques suraigus, mort en quelques jours. On ne voit pas comment une compression apparaîtrait brutalement avec une telle intensité, qu'elle puisse amener la mort. — Egalement l'observation de Marcel Labbé citée plus haut, où un diabète acromégalique est guéri par un régime et les injections d'hypophyse, est contre la théorie de Loëb, les injections d'hypophyse augmentant le volume de la glande.

— Il semble bien cependant que la glycosurie soit dûe

à une sécrétion exagérée de l'hypophyse. En faveur de cette théorie vient le *syndrome adiposo-génital* ou, syndrome de Froëhlich. Si l'hyperpituitarisme donne la glycosurie, l'hypopituitarisme doit donner le contraire, c'est-à dire la haute tolérance pour les hydrates de carbone et la difficulté pour provoquer la glycosurie alimentaire. C'est ce qu'a montré Grahaud dans sa thèse sur le syndrome hypophysaire adiposo-génital. Grahaud a réuni un certain nombre d'observations d'adiposo-génitaux, chez qui on trouva l'hypophyse en hypofonctionnement : Dans l'observation de Rath, on trouve un sarcome de la grosseur d'une noix, Glaëser signale également un sarcome du même volume, Hippel trouve un sarcome chez une femme de 30 ans, Strumpell cite une femme de 28 ans qui, après castration ovarienne double, devient obèse (192 livres) diabétique (polyurie ?) et présenta un sarcome de la pituitaire (Babinski signale un épithélioma de la portion antérieure ; peut-être peut-on expliquer ce trouble de sécrétion de la partie postérieure, en général, par la compression de la tumeur de la partie antérieure). Soca signale un sarcome, Brosh un endotheliome dure-mérien comprimant l'hypophyse. Le cas le plus typique est celui du malade de Madelung, qui à la suite d'une plaie par arme à feu de la région hypophysaire devint énorme, et pesa 42 kil. à 9 ans, c'est-à-dire le double d'un enfant de son âge. On fit l'exploration aux rayons X et l'auteur conclut : « Il n'est pas possible que le projectile n'est pas atteint l'hypophyse ou le pédicule qui la relie au cerveau. » Encore plus typique est l'observation de Maranon et Pintos ; un enfant de 13 ans reçoit une balle dans la région hypophysaire. La balle interrompant la communication du lobe postérieur et moyen avec le ventricule moyen, ces auteurs consta-

tent une infiltration adipeuse apparaissant dès le dix-septième mois après le traumatisme. — Erdheim signale deux observations d'obèse avec adénome malin, Bregmon et Steinhaus un carcinome du lobe postérieur.

Voilà donc un certain nombre d'observations, où l'adiposité était dûe à une tumeur maligne de l'hypophyse, c'est-à-dire à un hypofonctionnement.

On peut citer également, en faveur de la théorie attribuant la glycosurie à un hyperfonctionnement, les résultats obtenus par le traitement hypophysaire contre l'obésité. De Cyon obtint chez un garçon de 12 ans une diminution de poids de 54 kilos à 40 kilos, et une diminution du tour de taille de 1 m. 15 à 80 cm. Léopold Lévy et de Rotschild amenèrent un amaigrissement marqué chez un enfant adipeux. Béclère par la radiothérapie amena une diminution du poids du corps et de la surcharge adipeuse.

Donc l'hyperfonctionnement de la pituitaire cause la glycosurie; l'hypofonctionnement cause l'adiposité.

Mais quelle est la partie de l'hypophyse, qui donne soit le diabète sucré soit l'adiposite ? Il semble bien que ce soit la partie *postérieure*, puisque la partie antérieure cause soit l'acromégalie et le gigantisme, soit l'infantilisme ; et que dautre part nous trouvons des acromégales adipeux et des infantiles adipeux. Il faut donc trouver une autre cause à deux symptômes déjà contraires : 1° Contrairement à l'opinion de Frœhlich, il y a des acromégales adipeux. Grahaud cite les observations de Steinhaus, de Schlessinger, Fischer, Pierre Marie, Wardas, Schultze, Pechadre et Gubian, enfin celle de Renon, Dellile et Monnier-Vinard ; 2° St. Chauvet rapporte 5 cas d'infantiles avec obésité : observation de

Bartels avec épithelioma de la région hypophysaire, celle de Zoëlnner avec carcinome du lobe antérieur, celle de Hutinel et celle de Byron Bramwel. Bregman et Steinhaus citent une observation dans le Journal de Neur. de Bruxelles d'une fillette de 7 ans (de petite taille) présentant un développement excessif du tissu adipeux. Quoique la tumeur soit juxta hypophysaire, il semble plus juste, disent ces auteurs, d'attribuer ce trouble trophique aux altérations de l'hypophyse, car de pareilles ou d'autres ont été constatées dans la majorité des cas, où ces phénomènes pathologiques se sont développés » — Chez le malade de Madelung qui grossit après la plaie de la région hypophysaire, la balle intéressait le lobe moyen ou la tige pituitaire. — Chez l'enfant de Maranon et Pintos. le projectile n'atteignait pas le lobe antérieur, mais interrompait, par sa compression sur la tige pituitaire, la circulation des autacoïdes du lobe postérieur ou moyen.

Notre observation n'est pas tout a fait la même que celle de Marcel Labbé et Langlois; nous avons noté une légère diminution du glucose associé à une rétention hydrique.

Il s'agit d'un indigène : Hanniche Abdallah, âgé d'une quarantaine d'années et né à Constantine. Il entre à la salle Trousseau par une hémiplégie droite.

Antécédents héréditaires. Son père et sa mère auraient été bien portants (il n'est pas possible de savoir quelle était leur taille.

Antécédents collatéraux : a une sœur qui « manque de santé. »

Antécédents personnels : Cet indigène ne peut nous donner des renseignements très précis sur sa santé anté-

rieure. Il se serait marié avec sa tante, dont il aurait eu un enfant, mort à l'âge de deux ans. Il s'est engagé en 1908 et a fait 8 ans 1/2 de service militaire. Il a été réformé en 1917 pour bronchite chronique et emphysème. (A noter un chancre datant de 5 ou 6 ans, pour lequel le malade aurait reçu une série d'injection de 606. Wassermann négatif).

— Aux premiers regards, ce qui frappe, c'est le développement exagéré de sa tête, de ses mains et de ses pieds, coïncidant avec une grande taille. C'est un giganto-acromégale.

Il nous a pas été possible de savoir à quelle date aurait apparu son acromégalie, le malade ne l'a jamais remarquée et aux dires de ses proches il aurait été toujours ainsi.

On voit tout de suite un développement exagéré de la tête, mais à l'examen un peu plus précis il est facile de remarquer que le plus grand diamètre est le sus-occipite mentonnier par suite du prognathisme de la machoire inférieure. — A remarquer aussi la saillie très marquée de la protubérance occipitale externe.

— Nous avons déjà noté la grande dimension des mains et des pieds.

— Les organes génitaux sont très développés, paraissant en proportion avec le reste du corps

Cependant le malade est en état de frigidité depuis 8 à 10 mois, époque à laquelle a apparu la polydipsie et la polyurie ; et c'est probablement de cette date que doivent partir les accidents acromégaliques.

— Pas de déformations de la colonne vertébrale.

— A la radiographie, on note un très grand développement de la selle turcique.

— Appareil respiratoire : bronchite chronique et emphyzème.

— Appareil digestif : la langue a un développement exagéré. Les digestions semblent s'effectuer normalement, mais le malade a une polyphagie exagérée, jointe à une polydipsie énorme. A noter également la constipation.

— Appareil circulatoire : pas de lésions orificielles. La tension au Pachon est 15 pour la maxima et 8 pour la minima. Une numération leucocytaire donne 66 polynucléaires, 20 lymphocytes, 6 grands mononucléaires et 8 moyens mononucléaires.

— Appareil urinaire. En dehors de la pollakyurie, le malade présente une forte polyurie (10 litres en moyenne). Pas d'albumine, mais 500 gr. de sucre par 24 heures.

— Système nerveux. En outre de son hémiplégie droite, le malade présente un caractère très irrascible, alternant avec une grande somnolence.

— Les organes des sens sont normaux, sauf les yeux où on note un rétrécissement de champ visuel.

Nous étions donc en présence d'un giganto-acromégale (1 m. 81) présentant un diabète de 500 gr. par 24 heures.

Nous avons voulu voir ce que donnerait un traitement hypophysaire dans un pareil cas ; nous injections chaque jour deux ampoules d'hypophysine totale, du laboratoire Chaix.

DATES	INJECTIONS	BOISSONS	URINES	SUCRE PAR 24 HEURES	OBSERVATIONS
8 Février	0	8	10	500	
9 »	2 ampoules	9.500	9	480	
10 »	»	10	8.500	448	Apparition d'un œdème.
11 »	»	11.750	7.500	400	
12 »	»	13	6	383	
13 »	»	12.250	6	265	
14 »	0	12	7	270	
15 »	»	15	9	320	disparition progressde l'œdème.
16 »	»	15	12	401	
17 »	»	16.525	14	440	

Nous avons donc noté une diminution de la quantité de sucre passant de 500 grs à 265 grammes par 24 heures. Il semble donc que nous nous trouvons en présence d'une pituitaire en état de dysfonctionnement, puisque en présence de nouvelles quantités d'hypophyse apportées par l'expérience, la quantité de sucre diminue. Nous croyons qu'il faut faire toute réserve sur cette diminution de la glycosurie. Peut-être y a-t-il eu diminution momentanée de l'élimination du sucre par le rein, sans que l'on puisse affirmer qu'il y a eu diminution correspondante de la glycémie.- Une autre cause d'erreur vient peut-être de cet œdème généralisée, qui a apparu dès la deuxième injection d'hypophyse, sans qu'il y eut de l'albumine dans les urines.

L'injection d'extrait hypophysaire a peut-être dans ce cas déterminé une rétention passagère des chlorures, d'où anasarque, diminution de la polyurie et diminution correspondante du sucre.

— Au point de vue urinaire, nous sommes arrivés aux résultats suivants : Nous avons obtenu une diminution de la quantité d'urine de 10 à 6 litres, tandis que le malade buvait de 9 litres 500 à 12 litres 2500. Mais nous avons déjà noté l'apparition simultanée d'un œdème généralisé, si bien que la diminution de l'excrétion urinaire est dûe probablement en partie à la résorption de l'eau par les tissus, par rétention chlorurée.

Supposons que l'hypophyse ait joué un certain rôle dans ce débit urinaire.

Quel est ce rôle ? — D'après les expériences de Cushing, la lésion du lobe postérieur ou sa manipulation amène une polyurie, pouvant persister après la disparition de la

glycosurie ou même exister dès le début sans glycosurie, par suite de la mise en liberté du liquide secrété, ou de l'irritation momentané consécutive à la blessure. — Nous aurions donc chez notre malade un dysfonctionnement et un hyperfonctionnement simultanés ou peut-être une irritation par la cause de dysfonctionnement du lobe moyen, qui serait en état d'hypersécrétion.

Mais cependant les injections d'hypophyse ont causé l'apparition d'un œdème. Il semble qu'il y ait eu ici perversion de l'équilibre aqueux de l'organisme puisque notre malade buvait beaucoup et emmagasinait une partie de la boisson dans ses tissus au lieu de l'uriner comme normalement. - Y aurait-il d'autres centres réglant la teneur en eau de l'organisme ? C'est ce que montrent les expériences de Camus et Roussy. Ces auteurs situent le centre régulateur non dans l'hypophyse, mais dans une région située au niveau de la substance grise du tuber cinéreum, au voisinage de l'infundibulum. Dans leurs expériences ils obtiennent une perturbation de l'équilibre aqueux de l'organisme, en lésant la région opto-pédonculaire après ablation préalable de l'hypophyse ; et inversement l'ablation totale de l'hypophyse faite sans léser l'infundibulum ne donne pas de polyurie. Mais il faut remarquer que la « polyurie s'établit même si on rationne l'eau, elle précède la polydipsie. » La polyurie semble donc indépendante de la polydipsie, et c'est peut être ce qui est arrivé chez notre malade. Il y aurait un centre réglant le besoin d'eau dans l'organisme et un autre centre commandant le débit urinaire. Dans notre cas, il y aurait dysfonctionnement de ce second centre (débit urinaire), tandis que le premier serait en état d'hyperactivité (polydipsie).

Nous pourrions supposer que ce centre de dysfonctionnement est dans la pituitaire postérieure (nous avons déjà noté une glycosurie d'origine dysfonctionnelle probable) ; le centre réglant la polydipsie serait dans la région opto-pédonculaire. — Notre hypothèse ne cadrerait pas pour la localisation de ces centres avec les expériences de Camus et Roussy, mais elle se rapprocherait de celle émise par Maranon et Pintos, qui supposent deux centres régulateurs de la diurèse, l'un à la base de l'encéphale, l'autre dans l'hypophyse.

4° Glycosurie hypophysaire

5° Glycosurie polyglandulaire

Nous croyons avoir montré : *a*) que l'acromégalie est due à un hyperfonctionnement de la pituitaire (lobe antérieur). — *b*) que la glycosurie dans l'acromégalie est due à un hyperfonctionnement du lobe postérieur (l'hypofonctionnement entraînant l'adiposité, et la haute tolérance pour les hydrates de carbone).

Mais est ce que la pituitaire est seule à pouvoir expliquer cette glycosurie ? Quelles sont les autres glandes qui peuvent agir à leur tour sur l'hypophyse ?

1° Quelle est la relation de la pituitaire avec les autres glandes à sécrétion interne ?

— a) *Hypophyse et thyroïde* : Rogowischt montra le premier, en 1886, qu'après l'ablation du corps thyroïde, la glande pituitaire s'altère et s'hypertrophie. Cette opinion fut confirmée par d'autres observateurs.

Degener trouva que cette augmentation de poids est directement proportionnelle au temps, qui s'est écoulé depuis l'ablation de la thyroïde. Il est vrai que cette hypertrophie porte surtout sur la partie antérieure de la glande (Développement de la substance colloïde). — Hale Witte a montré que cette hypertrophie de la pituitaire s'observe dans le myxœdème. — Mais après la thyroïdectomie, Herring a montré une augmentation des masses granuleuses et hyalines dans la partie intermédiaire et la *partie nerveuse*. « Dans le myxœdème ce même phénomène est probable ». — Halpenny et Thompson ont confirmé cette augmentation colloïdale.

Donc à un hyperpituitarisme correspond de l'atrophie thyroïdienne ou myxœdème.

Il y a entre ces deux glandes correlation et non suppléance, car : *a* la substance colloïde de la pituitaire ne contient pas d'iodine comme la thyroïde. *b*) la pituitaire ne peut remplacer la thyroïde dans la cachexie thyroïdienne. Cependant ces deux glandes ont une certaine analogie fonctionnelle, puisque l'ablation de ces deux glandes amène à l'adiposité, qui toutefois est plus marquée après hypophysectomie

— b) *Hypophyse et surrénale :* « Il est probable, dit Schœffer, que l'injection d'extrait du lobe postérieur détermine l'augmentation du taux de l'adrénaline contenue dans le sang ».

Il faut remarquer que la dose d'adrénaline diminue après thyroïdectomie (Herring), mais Gley et Quinquand ont montré qu'une injection à dose physiologique d'extrait thyroïdien n'augmente pas la quantité d'adrénaline, contrairement aux idées d'Eppinger, Falta et Rudinger.

c) *Hypophyse et pancréas.* D'après Cushing, les animaux hypopituitarises (ce qui entraîne une augmentation de tolérance pour les sucres) peuvent subir l'ablation du pancréas (ce qui amène normalement le diabète) sans devenir glycosuriques. Il y a donc une relation fonctionnelle entre le pancréas et l'hypophyse.

— *d) Hypophyse et organes génitaux.* La castration amène l'augmentation de développement de la pituitaire, et la diminution de celui de la thyroïde.

2° Quelles sont les relations de ces glandes avec le diabète ?

— *a)* Nous avons déjà vu que l'augmentation de sécrétion de l'*hypophyse* (lobe postérieur) produit la glycosurie.

— *b)* L'augmentation d'activité *thyroïdienne* produit la glycosurie. En effet : *a)* l'administration de thyroïde par voie buccale tend à faire baisser la limite d'assimilation des sucres, et la glycosurie peut apparaître accompagnée de la diminution des graisses du corps.

b) Inversement après la thyroïdectomie, la limite d'assimilation des sucres est élevée. — Comment se fait cette action de la thyroïde ? *a)* peut-être par la diminution de l'adrénaline comme dans la thyroïdectomie, par exemple ; mais Hunderbilt contredit cette opinion; *b)* par l'intermédiaire du pancréas « l'autacoïde du corps thyroïde peut être regardé dans ce cas comme un antagoniste à celui du pancréas » c'est-à-dire que la sécrétion interne de la thyroïde diminue celle du pancréas. (Cette opinion est contredite par l'expérience de Kojina, qui après avoir donné de la thyroïde à des rats, a constaté une multiplication des cellules du pancréas) Schœffer relatant ces

opinions, dit qu'il est possible, que toute modification dans l'activité du corps thyroïde, en plus ou en moins, entraîne des modifications du tissu pancréatique.

Il est à noter que les *parathyroïdes* ont une action antagoniste de celle de la thyroïde.

— *c)* L'augmentation de l'activité des *surrénales* (zône médullaire) peut produire la glycosurie. Blum en 1901 a montré qu'une injection sous-cutanée d'adrénaline produit invariablement de l'hyperglycémie et de la glycosurie ; il y a donc une glycosurie adrénalinique. — Qu'est-ce qui règle la production de cette sécrétion ?

— *a)* Ott et Scott ont montré que les différents extraits d'organes : thyroïde, parathyroïde, pancréas, testicules et ovaires produisent une augmentation de la sécrétion d'adrénaline dans le sang.

— *b)* Le système sympathique a aussi une action sur la surrénale. En effet, la piqûre du plancher du 4e ventricule (Cl. Bernard), reste sans effet après la section des splanchniques. Et d'autre part, A. Mayer a trouvé que la piqûre de Cl. Bernard n'a plus d'effet après l'ablation des surrénales. (Kahn a montré également que chez le cobaye le sang peut contenir un excès d'adrénaline après la piqûre glycosurique). On l'explique ainsi : l'excitation des cellules du centre glycogénique bulbaire donne naissance à des excitations nerveuses, qui circulent le long des fibres sympathiques jusqu'aux glandes surrénales et provoquent ainsi le passage d'un excès d'adrénaline dans le sang. — Nous venons de voir les causes qui règlent la sécrétion de l'adrénaline ; il nous reste à savoir par quels moyens la surrénale produit la glycosurie — a) par l'intermédiaire du foie « l'autacoïde de la

moëllesurrénale, même à petite dose, produit une transformation rapide du glycogène du foie en sucre ». C'est à dire que l'excès d'adrénaline circulant dans le sang exciterait de nouveau l'appareil terminal des sympathiques du foie. Et c'est bien par le sympathique que la surrénale agit sur le foie, car Langley a montré que « le résultat d'une injection d'extrait de surrénale est identique à celui que produit l'excitation des extrémités des nerfs sympathiques de tout le corps bien que cette règle ne soit pas entièrement sans exception. » — D'autre part si le foie est libéré de son glycogène, l'injection d'adrénaline ne produit pas seulement de l'hyperglycémie et de la glycosurie, mais un emmagasinement de glycogène même chez des animaux soumis au jeûne ; ceci vient de ce que dans ce cas les protéïnes deviennent la source des hydrates de carbone (Noël Paton) — b) par l'intermédiaire du pancréas. En effet Hetter et Wakeman ont trouvé que le simple badigeonnage du pancréas mis à nu avec une solution d'adrénaline provoque une glycosurie intense, comparable à celle produite par l'extirpation de cet organe. Ce n'est pas dû seulement à la pénétration de l'autacoïde dans la circulation générale, en effet l'excès de sucre est beaucoup plus grand, dans ce cas, que si d'autres organes sont traités de la même façon. — c) Mais la surrénale produit le sucre par l'intermédiaire de ces deux glandes, et non par l'action de l'une d'elles seulement : il y a en effet une augmentation de la quantité de sucre chez l'animal dépancréatisé à la suite d'une injection d'adrénaline (de même dans le diabète pancréatique de l'homme), et d'autre part la glycosurie causée par l'extirpation du pancréas est augmentée par l'adrénaline.

Donc : a) *il y a une glycosurie adrénalinique*

causée par la thyroïde, le pancréas, les testicules et les ovaires, ainsi que par l'excitation du système sympathique, — b) *Cette glycosurie est produite par l'intermédiaire du foie et du pancréas.*

Mais d'autre part, le foie soumis déjà lui-même à l'action des surrénales, est influencé par la sécrétion interne du pancréas. Zuelzer ne pouvait produire la glycosurie adrénalinique, quand il injectait de l'extrait pancréatique en même temps que de l'adrénaline ; et inversement la ligature des veines surrénales empêche la glycosurie due à l'extirpation du pancréas.

1° *Il semble donc que le métabolisme hydro-carbone est en quelque sorte réglé par l'inter-action des surrénales et du pancréas sur le foie* ».

2° *La glycosurie est associée à une augmentation d'activité de la thyroïde, du lobe postérieur de l'hypophyse, et de la substance médullaire des surrénales, ainsi qu'à une diminution d'activité des parathyroïdes.*

Nous avons vu les relations du diabète avec les glandes vasculaires sanguines au point de vue expérimental. Nous allons voir que la clinique ne contredit pas ces données.

A) *Association thyro-hypophysaire.* — Nous avons déjà montré en nous occupant du diabète d'origine plurigandulaire que à *un hyperpituitarisme correspond une hypothyroïdie.* — Frœhlich (in Grahaud page 64) cite une observation tout à fait en faveur de cette hypothèse. Il s'agit d'un obèse de 14 ans pesant 54 kilos et présentant des signes de tumeur cérébrale : céphale, vomissements et troubles visuels. On notait en outre des testicules infantiles qui sont peut être la cause de l'adi-

posité, et des signes de myxœdème quoiqu'il manque de nombreux symptômes. « Sous l'influence du traitement *thyroïdien*, il se produisit une régression de la céphalée, une amélioration des troubles visuels et le 27 janvier 1903, l'état paraissait revenu normal, bien que l'adiposite ait subsistée et que l'appétit sexuel demeurat nul ». Les *symptômes d'hyperpituitarisme tendent bien vers l'hypopituitarisme sous l'influence d'un traitement thyroïdien.*

Il nous reste à savoir les relations de ces glandes sur le diabète. La clinique nous montre bien que le diabète est dû à une hyperthyroïdie.

Dans le goître exophtalmique en effet, si la proportion des cas de glycosurie n'est que de 2 °/°, la glycosurie alimentaire est plus fréquente. Et Delallande cite une proportion plus élevée de 4 sur 6. Lanceraux (in Delallande) cite une observation où une femme devint bassedowienne après la suppression des règles et vers la même époque apparurent les signes de diabète, puis d'acromégalie). mais la preuve la plus démonstrative est celle apportée par Beclerc (Gaz. Méd. Hôp. Paris 1894) qui vit la glycosurie se manifester chez un myxoëdemateux après traitement thyroïdien.

Glandes génitales et métabolisme des hydrates de carbone. On observe après la castration une tendance à la formation exagérée des graisses, quoique la limite d'assimiliation des hydrates de carbone soit abaissée et que la glycosurie alimentaire se produise plus facilement. Peut être peut-on expliquer cette contradiction par l'hypertrophie de la pituitaire consécutivement à la castration ce

qui amène normalement de la glycosurie (Ficherat et Simorini).

B) — *Association thyro-hypophyso génitale*

— 1re Obs. — Insuffisance thyro ovarienne avec épithélioma de l'hypophyse. Dans la thèse de Grahaud nous trouvons l'observation suivante empruntée à Launois et Cleret : Polysarcie, cyanose de la face et des mains, troubles menstruels, troubles cérébraux et tumeur de l'hypophyse. Il s'agit d'une femme de 33 ans, dont le père et l'oncle étaient obèses, et qui a eu elle-même une scarlatine, une rougeole et une pneumonie. Elle a eu une première grossesse à 18 ans 1/2 puis une fausse couche de 4 mois 1/2 ; a 25 ans elle subit l'ablation d'un fibrome utérin.

A l'examen de la malade, on constate une *adiposité* monstrueuse (collier adipeux, seins tombant sur le ventre, parois abdominale s'étalant sur les cuisses, ou pendant en tablier quand la femme est debout ; le développement des membres est adéquate, « toutefois les mains et les pieds ont conservé leurs dimensions habituelles ». Le poids de cette femme subit des modifications allant de 117 à 101 et 95 kilogs. Cet engraissement commence à 21 ans. (Sa fausse couche a dû se faire vers 20 ans et à 25 ans on lui a enlevé un fibrome utérin).« Dès l'époque où commence à apparaître l'engraissement, les règles deviennent irrégulières tantôt très abondantes et persistantes pendant une semaine, elles étaient autrefois presque insignifiantes, ses règles cessent à 31 ans (l'ablation du polype a été fait à 25 ans) ». L'urine ne contenait ni sucre ni allumine.

Comme symptôme hypothyroïdiens on ne signale qu'un appétit faible et capricieux ; pas de frilosité, ni chûte de cheveux, ni angine, ni rhumes.

Du côté de l'hypophyse on n'observe pas de trouble de la vue, mais les signes de tumeur cérébrale.

L'autopsie montre des modifications profondes de certaines glandes à secrétion interne, *a*) des ovaires scléro-kystiques, *b*) une thyroïde en voie de sclérose et d'hypofonctionnement *c*) un épithélioma primitif de la partie antérieure de l'hypophyse.

Il nous semble que l'on peut expliquer ainsi cette observation : Il y a 1° une atrophie génitale qui a amené l'obésite ; et nous n'avons pas cependant la glycosurie parce qu'il y avait 2° atrophie de la thyroïde et 3° cancer de la pituitaire (si nous n'avons pas une hypertrophie de la pituitaire comme l'on doit le trouver dans les états hypothyroïdiens, peut-être est-ce dû à ce que l'autopsie eut lieu à la période terminale de l'évolution, il y aurait eu une phase précédente d'hyperfonctionnement que nous ne connaissons pas.)

— 2° Observation. Syndrome polyglandulaire par hyperactivité hypophysaire (gigantisme avec tumeur de l'hypophyse) et par insuffisance thyro ovarienne (thèse de Delille page 274).

Angèle D... a eu à 12 ans des maux de tête très violents avec perte de connaissance, accompagnés de vomissements sans efforts pendant une semaine.

Cette céphale devient plus légère et presque continue. — Un mois plus tard la vue de l'œil droit commençat à faiblir d'une manière progressive. A l'examen fait deux ans plus tard, l'acuité visuelle = o pour l'œil

droit et 4/10 pour l'œil gauche ; de plus atrophie blanche des papilles sans œdème. On se trouvait donc en présence d'une tumeur de l'hypophyse.

De plus la malade présentait des symptômes d'insuffisance thyroïdienne légère : sensation de froid aux pieds très acusée, idées noires, *adipose* spéciale du tronc (attribuable aussi à l'insuffisance ovarienne) et facies en pleine lune. Ni *sucre* ni *albumine*. A noter que l'opothérapie à base d'hypophyse et d'ovaires fit renaître les accidents dûs à la tumeur hypophysaire. C'est encore la meilleure preuve d'association de ces glandes.

Les auteurs constatèrent, en outre : une insuffisance ovarienne : aménorrhée, douleurs lombo-abdominales, aspect infantile des mamelons, développement insuffisant des poils du pubis et des aisselles, bouffées de chaleur.

Ici encore l'interprétation est la même.

— 3° Observation. Delille rapporte une autre observation dans le même genre d'une insuffisance thyro ovarienne chez une acromégale (thèse Delille, page 267). L'opothérapie hypophysaire aggrave l'acromégalie, tandis que la *médication thyro ovarienne* améliore certaines insuffisances : l'anorexie est moins prononcée, les selles ne sont plus diarrheïques, les douleurs s'atténuent, la sensation d'asthénie est moins grande, les migraines disparaissent presque complètement ; *le poids diminue de plus d'un kilog. par semaine*. Il est à noter également que la poudre d'ovaire et la poudre d'hypophyse administrées séparément ne produisent rien. — Les auteurs notent que l'hyperépinéphrie est « probable » mais non certaine.

— 4° Observation. Delille page 284. Il s'agit d'un giganto-acromégale avec insuffisance thyro-testiculaire et hypotension légère. Ici aussi on note une *obésité*. L'auteur voudrait rattacher cette adiposité à une hyperactivité hypophysaire, qui secondairement aurait supprimé l'activité génitale et aurait accentué l'hypothyroïdie « car les autres signes cliniques (troubles ostéogéniques, polyurie, hypertension) plaident en faveur de l'hyperactivité. Nous avons déjà montré que l'hypophyse est formée de deux glandes simplement juxtaposées, et fonctionnant chacune séparément ; de plus cette adiposité n'est pas totale comme elle l'est dans les lésions de la pituitaire, et l'auteur ajoute : « Le pannicule adipeux offre en presque tous ces points une consistance molle, rappelant celle des téguments des myxœdémateux). Il paraît plus simple d'expliquer cette obésité comme dûe à une insuffisance thyro-testiculaire, ce trouble du métabolisme apparaissant à un moment où le malade présentait une exagération de la frigidité. Bien entendu le malade a, en outre, les autres symptômes d'hypopituitarisme.

Nous croyons donc avoir montré par ces quatre observations que la glycosurie est dûe à une augmentation d'activité de la thyroïde, de l'hypophyse postérieure (testicules et ovaires agissant par la pituitaire), puisque à une diminution d'activité de ces glandes correspond une augmentation de tolérance pour les hydrates de carbone.

Pende cite par Delalande rapporte un cas plus complexe. Chez un homme ayant un diabète datant de 3 ans, Pende trouva à l'autopsie en même temps que quelques foyers de tuberculose caséeuse « une sclérose atro-

phique du pancréas (destruction des tissus acineux et insulaires) une calcification totale de la thyroïde, une atrophie de l'hypophyse, des ovaires sclérosés, une surénale gauche atrophiée. Il semble que dans ce cas le diabète a dû être causé par la *surrénale* droite agissant sur le foie. En faveur de cette interprétation (quoique l'observation ne parle pas de l'état du foie,) on peut citer la remarque de Kahn : si on enlève une *surrénale*, la mœlle de celle qui reste présente des phénomènes de suractivité, et elle emmagasine beaucoup moins d'adrénaline qu'à l'état normal. *Donc un excès de fonctionnement des surrénales peut engendrer la glycosurie en agissant sur le foie.*

L'expérimentation et la clinique nous prouvent donc qu'il y a un diabète d'origine pluriglandulaire.

Le Président de Thèse,
ARDIN-DELTEIL.

Vu le Doyen,
CURTILLET.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur,
E. ARDAILLON.

Conclusions

1° Le giganto-acromégalisme est dû à un hyperfonctionnement de la glande pituitaire (lobe antérieur).

2° Le diabète glycosurique chez les acromégales est dû généralement à un hyperpituitarisme postérieur, associé quelquefois à des lésions des autres glandes à sécrétion interne ;

3° Cependant nous apportons une observation de diabète acromégalique, dû à un dysfonctionnement de l'hypophyse ;

4° La polydipsie et la polyurie semblent être conditionnés par deux mécanismes différents chez notre malade.

Index bibliographique

Arrami, Kinberg et Cotoni. — Syndrome d'insuffisance pluri-glandulaire, lésions prédominantes de l'ovaire. (Rev. de Médecine 1911).

Arnold Loband. — (Presse Médicale 1903).

Babinski. — Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie avec arrêt de développement des organes génitaux. (Rev. Neur. 1903).

Ballet. — Sur un cas d'association de gigantisme et de goître exophtalmique. (Soc. Neur. 1905).

Ballet et Laignel-Lavastine. — Note sur l'hyperplasie des glandes à sécrétion interne dans l'acromégalie. (Soc. Neur. 1904).

Béclère. — Radiographie du crâne dans l'acromégalie (Soc. Méd. hôp. 1902).

Claude et Baudoin. — Glycosurie après repas d'épreuve ou après injection d'extrait total ou de lobe postérieur d'hypophyse. (Soc. de Biologie 1911).
Mécanisme de la glycosurie hypophysaire. (Soc. de Biologie, 30 nov. 1912).

De Cyon. — Traitement de l'acromégalie par l'hypophysine. Ac. de médecine, 22 novembre 1898.

Delille. — Thèse Faculté de Paris 1909.

Debove. - Diabète hypophysaire. (Journal des Praticiens 1908).

Gaukler et Roussy. — Acromégalie avec lésions associés de toutes les glandes vasculaires sanguines. (Rev. Neur. 1905).

Grenet et Tanon. — Acromégalie et diabète. (Soc. Neur. 1907).

Guinon. — Revue générale sur l'acromégalie (Gaz. hôp. 1909).

Lépine. — Diabète sucré, Paris 1905.

Livon. — Sécrétions internes, glandes hypotensives, (Soc. Bio. 1898).

Lucien et Parisot. — Tubercule de l'hypophyse et diabète sucré. (Rev. Neur. 1909).

Marie. — 2 cas d'acromégalie. Nouvelle Ico. de la Salpétrière, 1888-1889. — Progrès médical 89. — Soc. de Méd. des Hôp. mai 1896.

Marie et Boutier. — Diabète insipide et infantilisme. (Soc. de Neur. août 1919).

Mathieu. — Un cas de goître exophtalmique consécutif à l'ablation des ovaires (Gaz. Hôp. 1890).

Massolongo. — Hypertrophie de la pituitaire et acromégalie. (Rev. Neur. 1895).

Pagnez. — Gigantisme et infantilisme. (Rev. méd. 1904).

Parrhon. — Contribution à l'étude des échanges nutritifs dans l'acromégalie. (Rev. neurologie 1905, p. 46).

Rénon et Delille. — Insuf. thyro-ovairienne et hyperactivité hypophysaire, (Soc. méd. des Hôp. 1908).

Schlessinger. — Acromégalie et diabète (Sem. Médic. 1902).

Sourdel. — Syndromes pluriglandulaires, thèse Paris, 1900.

Stath. — Formes douloureuses de l'acromégalie, thèse Paris 1900.

Surmont. — Acromégalie et diabète précoce. Nouvelle iconographie de la Salpétrière 1890.

Thaon. — Hypophyse à l'état normal et dans les maladies. Thèse Paris 1909.
— Note sur la sécrétion de l'hypophyse, (Soc. Bio. 1907).
— Action des extraits d'hypophyse sur le rein. C. R, (Soc. de Bio., 22 oct. 1910).

Westphal. — Un cas d'acromégalie avec glycosurie considérable (Jour. de méd. et de chirurg. pratique du 1905.

Widal Roy et Froin. — Un cas d'acromégalie sans hypertrophie du corps pituitaire avec formation kystique dans la glande, (Revue de Méd. 1906).

Williams. — (Presse médicale 11 juin 1901).

Walter. — Note sur l'acromégalie, (Rev. méd. 1909).